

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3245950 A1

⑤ Int. Cl. 3:
C07D 213/78
C 07 D 213/12

②1 Aktenzeichen: P 32 45 950.5
②2 Anmeldetag: 11. 12. 82
④3 Offenlegungstag: 7. 7. 83

Besondereigentum

DE 3245950 A1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1

24.12.81 CH 8280-81-7

⑦1 Anmelder:

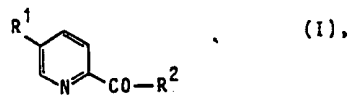
Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH, 7750
Konstanz, DE

⑦2 Erfinder:

Amschler, Hermann, Dipl.-Chem. Dr., 7760
Radolfzell, DE; Dittmann, Ernst-C., Dr.Dr.; Ulrich,
Wolf-Rüdiger, Dipl.-Chem. Dr., 7750 Konstanz, DE

⑤4 Verfahren zur Herstellung substituierter Pyridine

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituierter Pyridine der allgemeinen Formel I



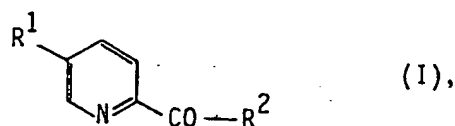
worin R¹ einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest und R² -NH₂, -NR³R⁴, -NHR⁴, -OH oder -OR⁵ darstellt, wobei R³ einen Niederalkylrest, R⁴ einen Niederalkyl- oder Phenylrest und R⁵ einen Niederalkyl- oder Benzylrest bedeutet, aus Aminoacroleinen bzw. deren Derivaten und Alaninderivaten, Verbindungen, die durch dieses Verfahren hergestellt werden können, sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten. (32 45 950)

DE 3245950 A1

Patentansprüche

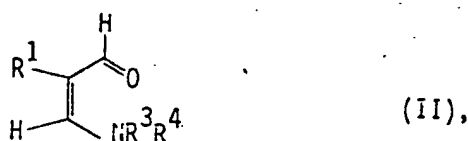
1. Verfahren zur Herstellung substituierter Pyridine der allgemeinen Formel I

5



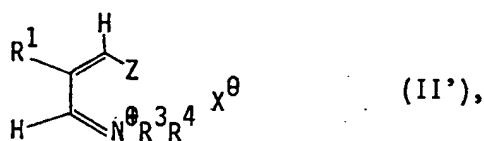
sowie Salzen der Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß man Acroleine der allgemeinen Formel II

10



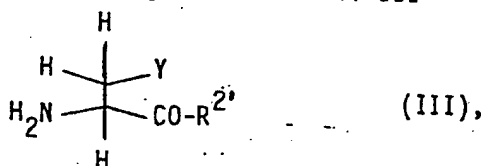
oder ihre Derivate II'

15



20

mit Aminoverbindungen der allgemeinen Formel III



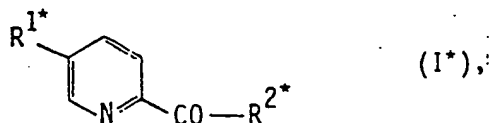
25

oder ihren Säureadditionssalzen umsetzt und gegebenenfalls anschließend derivatisiert und/oder in die Salze überführt,

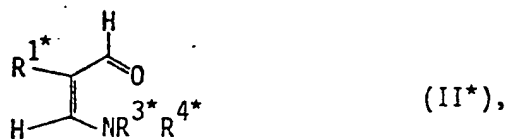
wobei

- 30 R^1 einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest,
 R^2 $-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NHR}^4$, $-\text{OH}$ oder $-\text{OR}^5$,
 $\text{R}^{2'}$ $-\text{NR}^3\text{R}^4$ oder $-\text{OR}^5$,
 R^3 einen Niederalkylrest
 R^4 einen Niederalkyl- oder Phenylrest,
 R^5 einen Niederalkyl- oder Benzylrest,
35 Z eine Fluchtgruppe,
 X^+ ein Anion und
 Y eine Fluchtgruppe darstellt.

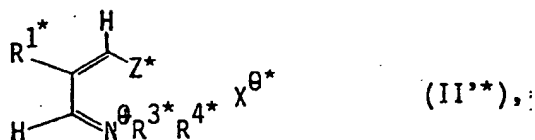
2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung substituierter Pyridine der allgemeinen Formel I*



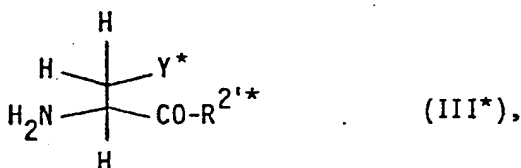
sowie Salzen der Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß man Acroleine der allgemeinen Formel II*



- oder ihre Derivate II'*



- mit Aminoverbindungen der allgemeinen Formel III*



- oder ihren Säureadditionssalzen umsetzt und gegebenenfalls anschließend derivatisiert und/oder in die Salze überführt,

wobei

R^1 einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 3 bis 6

Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylrest mit 5 bis 8 Kohlenstoff-

atomen, einen Cycloalkylmethylrest mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen

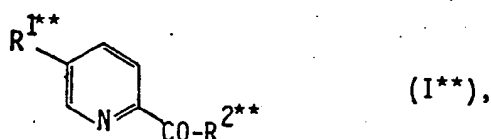
im Cycloalkylteil, einen Phenyl- oder Benzylrest, der jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Chlor-, Brom- oder Fluoratome, Hydroxygruppen, Methoxygruppen, Nitrogruppen, Aminogruppen oder Trifluormethylgruppen substituiert ist, einen Phenethyl- oder einen Phenylpropylrest,

R^2 $-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NHR}^4$, $-\text{OH}$ oder $-\text{OR}^5$,

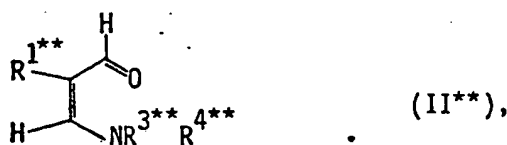
R^2 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ oder $-\text{OR}^5$,

- R^{3*} einen Methyl- oder Ethylrest,
 R^{4*} einen Methyl-, Ethyl- oder Phenylrest,
 R^{5*} einen Methyl-, Ethyl- oder Benzylrest,
 Z^* eine Ethoxy-, Methoxy-, Dimethylamino-, Diethylamino- oder
 5 N-Methyl-N-phenylaminogruppe oder ein Chlor- oder Bromatom,
 $X^{\theta*}$ ein Chlorid-, Bromid-, Perchlorat-, Methansulfonat- oder Fluor-
 sulfonat-Ion und
 Y^* eine Ethoxy-, Methoxy-, Ethylmercapto-, Methylmercapto-, Ethyl-
 sulfinyl-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfonyl-, Methylsulfonyl-, Diethyl-
 10 amino- oder Dimethylaminogruppe, ein Chlor- oder Bromatom, eine gege-
 benenfalls acetylierte Hydroxygruppe oder die Gruppe
 $-S-S-CH_2-CH(NH_2)(CO-R^{2'*})$ darstellt.

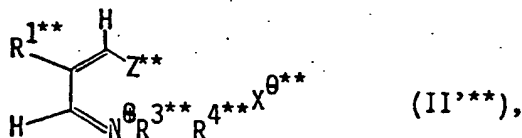
3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung substituierter Pyridine der
 allgemeinen Formel I**



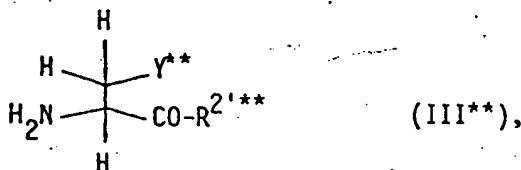
20 sowie Salzen der Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß man Acroleine der
 allgemeinen Formel II**



25 oder ihre Derivate II'**



30 mit Aminoverbindungen der allgemeinen Formel III**



35

oder ihren Säureadditionssalzen umgesetzt und gegebenenfalls anschließend derivatisiert und/oder in die Salze überführt,

wobei

- 5 R^{1**} einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylmethylrest mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, einen gegebenenfalls durch ein oder zwei Chloratome, Hydroxygruppen, Methoxygruppen, Nitrogruppen, Aminogruppen oder Trifluormethylgruppen substituierten Phenylrest, einen Benzylrest, einen 4-Chlorbenzylrest, einen Phenethyl- oder einen
- 10 Phenylpropylrest,
 R^{2**} $-NH_2$, $-NR^{3**}R^{4**}$, $-OH$ oder $-OR^{5**}$;
 $R^{2'***}$ $-NR^{3**}R^{4**}$ oder $-OR^{5**}$,
 R^{3**} einen Methylrest,
 R^{4**} einen Methylrest,
 15 R^{5**} einen Methyl- oder Ethylrest,
 Z^{**} eine Methoxy-, Ethoxy- oder Dimethylaminogruppe oder ein Chloratom,
 X^{6**} ein Chlorid-, Perchlorat-, Methansulfonat- oder Fluorsulfonat-ion und
- 20 Y^{**} eine Methoxy-, Ethoxy- oder Methylmercaptogruppe, ein Chloratom, eine gegebenenfalls acetylierte Hydroxygruppe oder die Gruppe $-S^-S-CH_2-CH(NH_2)(CO-R^{2'***})$ darstellt.

25 4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 einen n-Butylrest und R^2 $-OH$ oder $-NH_2$ darstellt, und $R^{2'}$, R^3 , R^4 , R^5 , Z , X^6 und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

30 5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Acroleine II mit den Aminoverbindungen III in saurem Reaktionsmedium durchgeführt wird.

35 6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Acroleinderivate II' mit den Aminoverbindungen III in neutralem oder basischem Reaktionsmedium durchgeführt wird.

COPY

BAD ORIGINAL

7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsmedium ein wasserfreies Lösungsmittel ist.

8. 5-(4-Aminophenyl)-2-pyridincarbonsäuremethylester.

5

9. 5-(3,4-Dichlorphenyl)-2-pyridincarbonsäuremethylester.

10. Arzneimittel, die eine der Verbindungen nach Anspruch 8 oder 9 enthalten.

10

15

20

25

30

35

COPY

BAD ORIGINAL

P A T E N T A N M E L D U N G

Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik
Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Byk-Gulden-Straße 2
D-7750 Konstanz
Bundesrepublik Deutschland

Verfahren zur Herstellung substituierter Pyridine

Verfahren zur Herstellung substituierter Pyridine

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung substituierter Pyridincarbonsäuren, neue Pyridincarbonsäuren mit überraschenden pharmakologischen Eigenschaften, die Verwendung dieser Verbindungen
5 sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

Das erfindungsgemäße Verfahren sowie die neuen Pyridincarbonsäuren werden in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet.
10

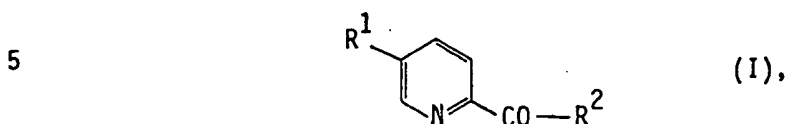
Aus der wissenschaftlichen Literatur sowie aus einer Reihe von Patent- und Offenlegungsschriften sind Verfahren zur Herstellung von in 5-Stellung substituierten 2-Pyridincarbonsäuren ("Picolinsäuren")
15 und ihren Derivaten bekannt.

Diese bekannten Verfahren sind jedoch entweder vielstufig, benötigen relativ teures Material oder sind infolge der meist angewandten Selenoxid-Oxidation wegen der möglichen Verunreinigungen bedenklich
20 [siehe hierzu R.Tschesche und W.Führer, Chem.Ber.111,3502(1978)].

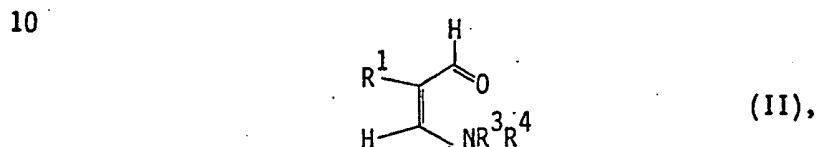
Alle bekannten Verfahren weisen darüberhinaus eine Gemeinsamkeit auf: die 2-Carboxylgruppierung wird erst am bereits bestehenden, zum Teil nur durch mehrstufige Synthesen zugänglichen Pyridinsystem geschaffen.
25 Beispielsweise seien genannt die Hydrolyse des korrespondierenden Nitrils (das seinerseits erst aus dem entsprechenden 2-Halogenpyridin hergestellt werden muß, siehe DE-OS 26 53 138); die Oxidation von 2-Cyclopropylpyridinen mit Salpetersäure (JP-OS 54157-568) und die
30 Oxidation von 2-Methyl- oder 2-Styrylpyridinen mit Selenoxid bzw. mit Kaliumpermanganat (USP 3.585.206).

Es wurde nun ein neues Verfahren gefunden, durch das in 5-Stellung substituierte 2-Pyridincarbonsäuren über eine Cycloaddition in einem
35 Syntheschnitt hergestellt werden können. Es wurde außerdem gefunden, daß einige der durch dieses Verfahren herstellbaren Verbindungen überraschende pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

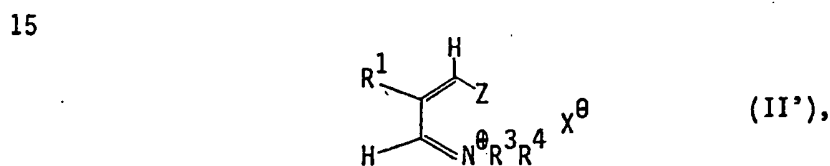
Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyridinen der allgemeinen Formel I



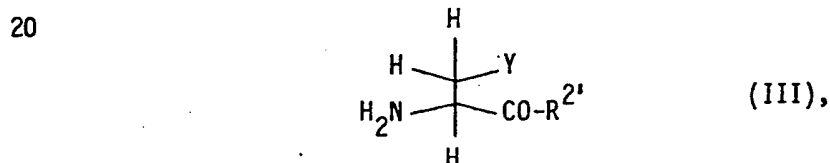
sowie Salzen der Säuren, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Acroleine der allgemeinen Formel II



oder ihre Derivate II'



mit Aminoverbindungen der allgemeinen Formel III



oder ihren Säureadditionssalzen umsetzt und gegebenenfalls anschließend
25 derivatisiert und/oder in die Salze überführt.

In den oben angegebenen Formeln I, II, II' und III haben die Symbole R¹, R², R²', R³, R⁴, Z, X⁰ und Y die folgenden Bedeutungen:

- R¹ ist ein gegebenenfalls substituierter Kohlenwasserstoffrest,
30 R² stellt -NH₂, -NR³R⁴, -NHR⁴, -OH oder -OR⁵ dar,
R²' stellt -NR³R⁴ oder -OR⁵ dar,
R³ ist ein Niederalkylrest,
R⁴ ist ein Niederalkylrest oder ein Phenylrest,
R⁵ ist ein Niederalkylrest oder Benzylrest,
35 Z stellt eine Fluchtgruppe dar,
X⁰ steht für ein Anion und
Y stellt eine weitere Fluchtgruppe dar.

1-8-10-12
9.

Unter einem Kohlenwasserstoffrest R^1 wird ein Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Cycloalkylalkyl-, Aryl- oder Aralkylrest verstanden.

- 5 Als Alkylreste kommen insbesondere Niederalkylreste, und zwar geradkettige mit 1 bis 7, oder verzweigte mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen in Frage. Geradkettige Alkylreste sind der Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl- und Heptylrest. Bevorzugt ist der Butylrest. Verzweigte Alkylreste sind beispielsweise der Isopropyl-, Isobutyl-,
- 10 sec.-Butyl-, tert.-Butyl- oder Neopentyl-, sowie insbesondere der 3-Methylbutyl- und der 3,3-Dimethylbutylrest.

- Als Alkenylreste kommen insbesondere solche mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen in Frage; beispielsweise seien der Allyl- und der 1-Butenylrest
- 15 genannt.

Cycloalkylreste können 3 bis 10, insbesondere 5 bis 8 Kohlenstoffatome enthalten. Beispielsweise seien der Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und der Cycloheptylrest genannt.

- 20 Als Cycloalkenylreste kommen solche mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen in Frage; beispielsweise sei der 2-Cyclohexenylrest genannt.

- Cycloalkylalkylreste tragen 5 bis 8 Kohlenstoffatome im Cycloalkyl- und 1 bis 3, insbesondere 1 Kohlenstoffatom(e) im Alkylteil. Beispielsweise seien genannt der Cyclopentylmethyl-, der Cyclohexylethyl-,
- 25 der Cycloheptylpropyl- und der Cyclooctylmethylrest.

- Als Arylreste kommen solche mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, insbesondere der Phenylrest in Frage.
- 30

Als Aralkylreste kommen vor allem Phenalkylreste mit 1 bis 7, insbesondere 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylrest in Frage. Beispielsweise seien der Benzyl-, der Phenethyl- und der 3-Phenylpropylrest genannt.

10.

Die hier aufgezählten Kohlenwasserstoffreste R^1 können noch einen oder mehrere Substituenten tragen. Beispielsweise seien erwähnt: Niederalkoxy-, Hydroxy- oder Halogensubstituenten am Niederalkylrest, oder Niederalkoxy-, Hydroxy-, Halogen-, Nitro-, Amino- oder Trifluormethyl-

5 substituenten am Phenyl- oder Phenalkylrest. Insbesondere seien erwähnt der 3-Hydroxybutylrest, der 4-Hydroxybutylrest, der 3,4-Dichlorbutylrest, der 4-Chlorbutylrest, der 4-Chlorphenylrest, der 4-Methoxyphenylrest, der 3,4-Dimethoxyphenylrest, der 4-Hydroxyphenylrest, der 4-Aminophenylrest, der 3,4-Dichlorphenylrest, der 3-Trifluormethyl-

10 phenylrest und der 4-Chlorbenzylrest.

Als Niederalkylreste R^3 , R^4 und R^5 kommen geradkettige mit 1 bis 7, oder verzweigte mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen in Frage. Bevorzugt ist der Methyl- und Ethylrest.

15

Unter einer Fluchtgruppe Z versteht man einen Substituenten, der unter geeigneten Reaktionsbedingungen gegen einen anderen gewünschten Substituenten leicht ausgetauscht werden kann. Für das erfindungsgemäße Verfahren besonders geeignete Fluchtgruppen Z sind beispielsweise

20 Niederalkoxygruppen, insbesondere die Ethoxy- und die Methoxygruppe, Halogenatome, insbesondere das Chlor- oder Bromatom, oder substituierte Aminogruppen, insbesondere die Diethyl-, die Dimethyl- und die N-Methyl-N-phenylaminogruppe.

25 Die Anionen X^{\ominus} haben in der Regel keinen Einfluß auf den Ablauf des erfindungsgemäßen Verfahrens, jedoch können gewünschtenfalls weniger geeignete Anionen gegen geeignetere ausgetauscht werden, beispielsweise um zu kristallinen oder leichter löslichen Verbindungen II' zu gelangen. So kann beispielsweise das Chlorid-Ion gegen das Perchlorat-

30 Ion auf für den Fachmann bekannte Weise ausgetauscht werden. Bevorzugte Anionen sind das Chlorid-, das Bromid-, das Perchlorat-, das Methansulfonat- und das Fluorsulfonat-Ion.

Die Fluchtgruppe Y kann beispielsweise eine Alkoxygruppe, z.B. eine

35 Methoxy- oder Ethoxygruppe, oder eine Mercapto- oder Alkylmercapto-, z.B. eine Methylmercaptogruppe, oder eine Alkylsulfinyl- oder Alkyl-

COPY

BAD ORIGINAL

17.

sulfonyl-, z.B. eine Ethylsulfonylgruppe, oder ein Halogenatom, z.B. ein Chloratom, oder eine Dialkylaminogruppe, z.B. eine Dimethylaminogruppe, oder eine gegebenenfalls acetylierte Hydroxygruppe sein. Die Fluchtgruppe Y kann aber auch so gestaltet sein, daß zwei Moleküle der
5 allgemeinen Formel III bzw. deren Salze über eine Disulfid-Brücke miteinander verknüpft sind, d.h. Y hat die Bedeutung $-S-S-CH_2-CH(NH_2)CO-R^{2'}$.

Als Salze der Säuren I ($R^2 = -OH$) kommen solche mit anorganischen und organischen Basen in Betracht. Als Kationen für die Salzbildung werden
10 vor allem die Kationen der Alkalimetalle, Erdalkalimetalle oder Erdmetalle verwendet, es kommen jedoch auch die entsprechenden Kationen organischer Stickstoffbasen, wie Amine, Aminoalkanole etc. zur Anwendung.

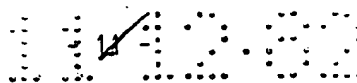
Als Säureadditionssalze der Verbindungen III kommen beliebige Säure-
15 additionssalze in Betracht. Es seien beispielsweise genannt: das Hydrochlorid, Hydrobromid, Phosphat, Sulfat, Nitrat, Perchlorat, Acetat, Citrat, Benzoat etc., wobei das Hydrochlorid bevorzugt ist.

Die Umsetzung der Aminoverbindungen III mit den Acroleinen II bzw.
20 deren reaktiveren Derivaten II' erfolgt in an sich bekannter Weise. Um Nebenreaktionen zu vermeiden ist es zweckmäßig, die Umsetzung in wasserfreiem Medium durchzuführen. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise niedere Alkohole, z.B. Methanol, Ethanol oder Isopropanol. Oder offenkettige oder cyclische Ether, z.B. Diethylenglycoldimethyl-
25 ether, Dioxan oder Tetrahydrofuran. Oder chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan. Oder aromatische Kohlenwasserstoffe, z.B. Toluol. Oder auch Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid.

30 Um die Reaktivität der Acroleine II zu erhöhen, wird ihre Umsetzung mit den Aminoverbindungen III bevorzugt in saurem Medium durchgeführt. Hierzu kann dem Lösungsmittel eine wasserfreie Säure, wie beispielsweise Eisessig, oder Essigsäureanhydrid, oder eine Lösung von trockenem Chlorwasserstoff in Ethanol, zugefügt werden. Die Reaktion kann aber

35

COPY
BAD ORIGINAL



22.

auch bevorzugt ohne Zusatz von Lösungsmitteln direkt in Eisessig oder Essigsäureanhydrid durchgeführt werden. Die Reaktionstemperaturen liegen bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, wobei höhersiedende Lösungsmittel bevorzugt sind. Wird die Reaktion direkt
5 in Eisessig bzw. Essigsäureanhydrid durchgeführt, so liegen die Temperaturen zweckmäßigerweise bei 100 - 130°C.

Da die Reaktivität der Aminoverbindungen III in saurem Medium erniedrigt ist (sie liegen dann in Form ihrer Säureadditionssalze vor), ver-
10 wendet man für die Synthese der Pyridincarbonsäuren vorteilhafterweise statt der nur in saurem Medium aktivierten Acroleine II die - bereits in neutralem Medium reaktiven - Acroleinderivate II'.

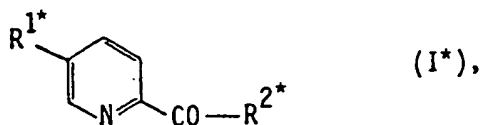
Die Umsetzung der Acroleinderivate II' mit den Aminoverbindungen III erfolgt bevorzugt in neutralem oder basischem Medium. Die Aminoverbindungen III werden - sofern sie in Form ihrer Säureadditionssalze vorliegen - bevorzugt aus diesen durch Neutralisation mit einer Base freigesetzt. Für die Neutralisation geeignete Basen sind beispielsweise tertiäre organische Amine, wie Triethylamin, N,N-Diisopropylethylamin oder Pyridin,
20 oder Alkoholate, wie Natriummethylat oder Kaliummethylat, oder Hydride, wie Natriumhydrid, oder Carbonate, wie Kaliumcarbonat. Gegebenenfalls können auch Gemische dieser Basen verwendet werden.

25 Die Reaktion wird in einem der obengeannten Lösungsmittel durchgeführt, wobei auch ein Überschuß an Base verwendet werden kann. Handelt es sich bei der Base um ein flüssiges tertiäres Amin, beispielsweise Pyridin, so kann die Base auch selbst als Lösungsmittel dienen.

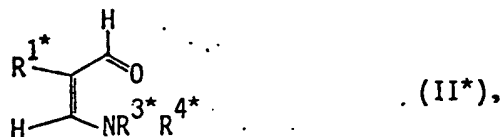
30 Die Reaktionstemperaturen können im Verlauf der Reaktion variiert werden, wobei es sich empfiehlt, zu Beginn der Reaktion bei Raumtemperatur oder unter Eiskühlung zu arbeiten und später die Umsetzung gegebenenfalls unter Erwärmen, insbesondere auf die Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, weiterzuführen. Hierbei sind Temperaturen
35 zwischen 50 und 80°C bevorzugt.

13.

- Die sich an die Umsetzung von II bzw. II' mit III gegebenenfalls anschließenden Derivatisierungen sind Maßnahmen, bei denen Verbindungen, die unter den Umfang der Formel I fallen (wobei die Salze eingeschlossen sind), ineinander umgewandelt werden. Diese Umwandlungen, die gegebenenfalls mehrstufig erfolgen können, sind für den Fachmann vertraute Maßnahmen, die in Anlehnung an bekannte Reaktionen durchgeführt werden können. Beispielsweise seien genannt die Umwandlung von Säuren der allgemeinen Formel I ($R^2 = OH$) in ihre Amide ($R^2 = NH_2$ oder NR^3R^4), durch Umsetzung der korrespondierenden Ester bzw. Säurehalogenide mit Ammoniak oder Aminen HNR^3R^4 . Oder die Solvolyse eines Esters ($R^2 = OR^5$), z.B. mit einer Lauge und anschließende Protonierung des Salzes zur freien Säure ($R^2 = OH$). Oder die Halogenierung einer Phenyl-picolinsäure ($R^1 = Phenyl$) zur Halogenphenyl-picolinsäure ($R^1 = 3\text{-Chlorphenyl}$). Oder die Reduktion einer Nitrophenylverbindung ($R^1 = 4\text{-Nitrophenyl}$) mit Wasserstoff zur entsprechenden Aminoverbindung ($R^1 = 4\text{-Aminophenyl}$). Oder die Umwandlung einer Methoxyphenylverbindung ($R^1 = 4\text{-Methoxyphenyl}$) durch saure Etherspaltung in die entsprechende Hydroxyverbindung ($R^1 = 4\text{-Hydroxyphenyl}$). Oder die Umwandlung eines Amids ($R^2 = NH_2$) in die freie Säure ($R^2 = OH$) durch Umsetzung mit einem Nitrit im Säuren. Oder die
- 20 Oberführung von Säuren ($R^2 = OH$) in ihre Ester ($R^2 = OR^5$) durch Erhitzen in dem entsprechenden Alkohol in Gegenwart einer Mineralsäure oder durch Oberführung in das Säurechlorid und Umsetzung mit dem entsprechenden Alkohol.
- 25 Die Oberführung von Säuren der allgemeinen Formel I in ihre Salze erfolgt in bekannter Weise, beispielsweise indem man die Säuren mit dem stöchiometrischen Äquivalent an entsprechender Base, z.B. Kaliumhydroxid oder Natriumalkoholat, umsetzt, oder leicht lösliche Salze durch doppelte Umsetzung in schwer lösliche Salze überführt.
- 30
- Eine Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyridinen der allgemeinen Formel I*

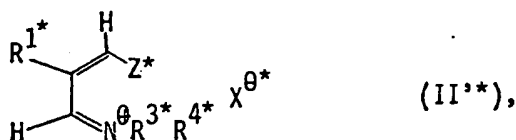


5 sowie Salzen der Säuren, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Acroleine der allgemeinen Formel II*



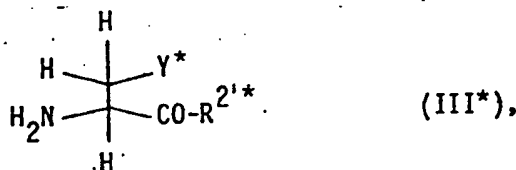
10

oder ihre Derivate II'*



15

mit Aminoverbindungen der allgemeinen Formel III*



20

oder ihren Säureadditionssalzen umsetzt und gegebenenfalls anschließend derivatisiert und/oder in die Salze überführt.

25 In den oben angegebenen Formeln I*, II*, II'* und III* haben die Symbole R^{1*} , R^{2*} , $\text{R}^{2'*}$, R^{3*} , R^{4*} , Z^* , $\text{X}^{\ominus*}$ und Y^* die folgenden Bedeutungen:

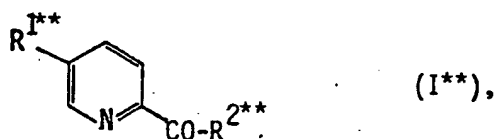
R^{1*} ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein Cycloalkylrest mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, ein Cycloalkylmethylrest mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, ein Phenyl- oder Benzylrest, der jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Methoxygruppen, Chlor-, Brom- oder Fluor-
30 atome, oder bis zu zwei Hydroxygruppen; Nitrogruppen, Aminogruppen oder Trifluormethylgruppen substituiert ist, ein Phenethyl- oder ein Phenylpropylrest;

35 R^{2*} stellt $-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$, $-\text{NHR}^{4*}$, $-\text{OH}$ oder $-\text{OR}^{5*}$,
 $\text{R}^{2'*}$ stellt $-\text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$ oder $-\text{OR}^{5*}$ dar;

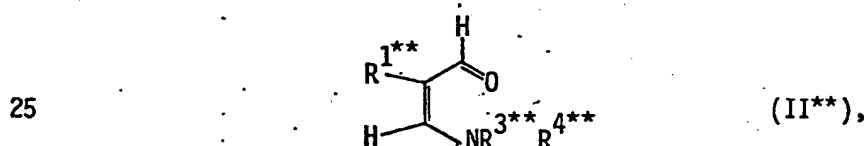
15.

- R^{3*} ist ein Methyl- oder Ethylrest;
 R^{4*} ist ein Methyl-, Ethyl- oder Phenylrest;
 R^{5*} ist ein Methyl-, Ethyl- oder Benzylrest;
 Z^* ist eine Ethoxy-, Methoxy-, Dimethylamino-, Diethylamino- oder
 5 N-Methyl-N-phenylaminogruppe oder ein Chlor- oder Bromatom;
 X^{6*} ist ein Chlorid, Bromid-, Perchlorat-, Methansulfonat- oder Fluor-
 sulfonat-Ion und
 Y^* ist eine Ethoxy-, Methoxy-, Ethylmercapto-, Methylmercapto-, Ethyl-
 sulfinyl-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfonyl-, Methylsulfonyl-, Diethyl-
 10 amino- oder Dimethylaminogruppe, ein Chlor- oder Bromatom, eine
 gegebenenfalls acetylierte Hydroxygruppe oder die Gruppe
 $-S-S-CH_2-CH(NH_2)(CO-R^{2'*})$.

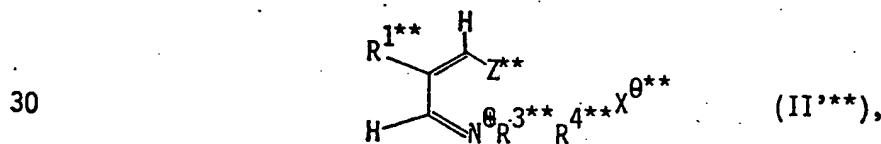
Eine weitere Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist ein
 Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyridinen der allgemei-
 15 nen Formel I**



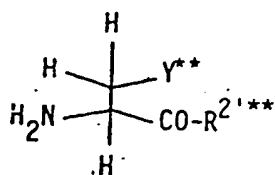
20 sowie Salzen der Säuren, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Acro-
 leine der allgemeinen Formel II**



oder ihre Derivate II'**,



mit Aminoverbindungen der allgemeinen Formel III**



(III**),

- 5 oder ihren Säureadditionssalzen umgesetzt und gegebenenfalls anschließend derivatisiert und/oder in die Salze überführt.

In den oben angegebenen Formeln I**, II**, II'*** und III** haben die Symbole R^{1**} , R^{2**} , $R^{2'***}$, R^{3**} , R^{4**} , Z^{**} , X^{6**} und Y^{**} die folgenden

- 10 Bedeutungen:

- R^{1**} ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein Cycloalkylmethylrest mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, ein gegebenenfalls durch ein oder zwei Chloratome, Hydroxygruppen, Methoxygruppen, Nitrogruppen, Aminogruppen oder Trifluormethylgruppen substituierter Phenylrest, ein Benzylrest, ein 4-Chlorbenzylrest, oder ein Phenethyl- oder Phenylpropylrest;
- 15 R^{2**} stellt $-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{3**}\text{R}^{4**}$, $-\text{OH}$ oder $-\text{OR}^{5**}$ dar;
- $R^{2'***}$ stellt $-\text{NR}^{3**}\text{R}^{4**}$ oder $-\text{OR}^{5**}$ dar;
- R^{3**} ist ein Methylrest;
- R^{4**} ist ein Methylrest;
- R^{5**} ist ein Methyl- oder Ethylrest;
- 20 Z^{**} ist eine Methoxy-, Ethoxy- oder Dimethylaminogruppe oder ein Chloratom;
- X^{6**} ist ein Chlorid-, Perchlorat-, Methansulfonat- oder Fluorsulfonat-Ion und
- Y^{**} ist eine Methoxy-, Ethoxy- oder Methylmercaptogruppe, ein Chloratom, eine gegebenenfalls acetylierte Hydroxygruppe oder die Gruppe $-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CO-R}^{2'***})$.
- 30

Die Umsetzungen der Verbindungen II* bzw. II'*** mit den Verbindungen III* bzw. III** sind gegenüber den Umsetzungen der Verbindungen II* bzw. II** mit den Verbindungen III* bzw. III** bevorzugt. Als Fluchtgruppen Z^* bzw. Z^{**} sind die Ethoxy- und die Methoxygruppe bevorzugt.

35

Als durch das erfindungsgemäße Verfahren herstellbare Verbindungen
seien insbesondere genannt:

- 5-Butyl-2-pyridincarbonsäure (Fusarsäure)
- 5-Butyl-2-pyridincarbonsäureamid
- 5 5-(4-Chlorbutyl)-2-pyridincarbonsäure
- 5-(3-Chlorpropyl)-2-pyridincarbonsäure
- 5-(5-Chlorpentyl)-2-pyridincarbonsäure
- 5-(6-Chlorhexyl)-2-pyridincarbonsäure
- 5-(4-Brombutyl)-2-pyridincarbonsäure
- 10 5-(3,4-Dibrombutyl)-2-pyridincarbonsäure
- 5-(3,4-Dibrombutyl)-2-pyridincarbonsäureamid
- 5-(3-Brombutyl)-2-pyridincarbonsäure
- 5-(3-Brombutyl)-2-pyridincarbonsäureamid
- 5-Benzyl-2-pyridincarbonsäure
- 15 5-(4-Methoxybenzyl)-2-pyridincarbonsäure
- 5-(2-Methoxybenzyl)-2-pyridincarbonsäure
- 5-(4-Chlorbenzyl)-2-pyridincarbonsäure
- 5-(4-Aminobenzyl)-2-pyridincarbonsäure
- 5-(4-Hydroxybenzyl)-2-pyridincarbonsäure
- 20 5-(3,4-Dihydroxybenzyl)-2-pyridincarbonsäure
- 5-Cyclohexylmethyl-2-pyridincarbonsäuremethylester
- 5-Cyclohexylmethyl-2-pyridincarbonsäure
- 5-Cyclohexylmethyl-2-pyridincarbonsäureamid
- 5-(2-Phenylethyl)-2-pyridincarbonsäure
- 25 5-(2-Phenylethyl)-2-pyridincarbonsäureamid
- 5-(3-Methylbutyl)-2-pyridincarbonsäure
- 5-(3-Phenylpropyl)-2-pyridincarbonsäure
- 5-(4-Chlorphenyl)-2-pyridincarbonsäure
- 5-(4-Methoxyphenyl)-2-pyridincarbonsäure
- 30 5-Phenyl-2-pyridincarbonsäure
- 5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-pyridincarbonsäure
- 5-(4-Hydroxyphenyl)-2-pyridincarbonsäure
- 5-(4-Aminophenyl)-2-pyridincarbonsäure
- 5-Cyclopentylmethyl-2-pyridincarbonsäure
- 35 5-(3,3-Dimethylbutyl)-2-pyridincarbonsäure
- 5-Cycloheptylmethyl-2-pyridincarbonsäure

18.

5-Cyclooctylmethyl-2-pyridincarbonsäure
 5-(3,4-Dichlorphenyl)-2-pyridincarbonsäure
 5-(3-Trifluormethylphenyl)-2-pyridincarbonsäure
 sowie Ester und Salze dieser Verbindungen.

5

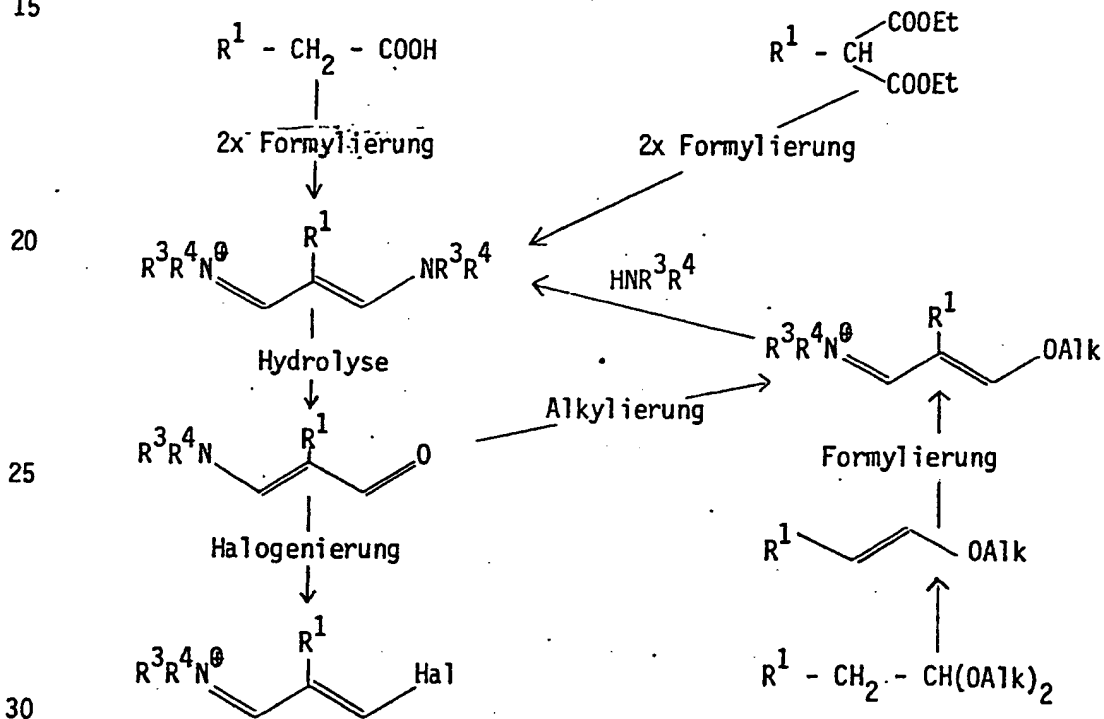
Die Ausgangsverbindungen II, II' und III sind entweder bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen II und II' werden beispielsweise analog folgendem

10 Reaktionsschema hergestellt, wobei "Formylierung" die Formylierung nach Vilsmeier-Haack (z.B. mit Dimethylformamid/Phosphoroxitrichlorid) bedeutet.

Schema

15



Hal = Halogen, Alk = Alkyl

35

BAD ORIGINAL

19.

Genauere Herstellungsangaben und Verweise auf die Primärliteratur finden sich in H.Böhme und H.G.Viehe, Advances in Organic Chemistry, Volume 9, Part 1, S.225-342 (ISBN 0-471-90692-1).

5 Verbindungen der Formel III sind bekannt oder werden nach bekannten Verfahren hergestellt (siehe z.B. Houben-Weyl 11/2, S. 269-509).

Die blutdrucksenkenden Eigenschaften der durch das erfindungsgemäße Verfahren herstellbaren substituierten Picolinsäuren, insbesondere
10 von Fusarsäure (5-n-Butylpicolinsäure) und Bupicomid (5-n-Butylpicolinsäureamid) sind bekannt (DE-OS 20 49 115 bzw. DE-OS 17 67 163).

Oberraschenderweise wurde nun gefunden, daß der 5-(4-Aminophenyl)-picolinsäuremethylester und der 5-(3,4-Dichlorphenyl)-picolinsäure-
15 methylester eine deutlich stärkere antihypertensive Wirksamkeit aufweisen als die obengenannten Verbindungen der DE-OS 20 49 115 bzw. DE-OS 17 67 163.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher der 5-(4-Aminophenyl)-
20 picolinsäuremethylester und der 5-(3,4-Dichlorphenyl)-picolinsäuremethylester.

Die blutdrucksenkende Wirksamkeit dieser Verbindungen gestattet ihren Einsatz in der Humanmedizin, wobei als Indikationen besonders primäre
25 und sekundäre Hypertonien aller Schweregrade in Betracht kommen.

Die Erfindung betrifft somit auch Arzneimittel, die die hier genannten erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Als Arzneimittel werden
die obengenannten Verbindungen bevorzugt in Kombination mit geeigneten
30 pharmazeutischen Trägerstoffen und in jeder geeigneten Formulierung, beispielsweise als Tablette, als Dragee, als Suppositorium oder als sterile, injizierbare Lösung verabreicht.

1000
- 10 -
20.

Sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Hypertonie eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere andere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen, wie andere Antihypertensiva, β -Rezeptorenblocker, 5 Diuretika, Saluretika, Alkaloide, etc., wie Dihydralazin, Propranolol, Labetalol, Mefrusid, Clopamid, Spironolacton, Chlorthalidon, Furosemid, Polythiazid, Hydrochlorothiazid, Reserpin, Dihydroergocristin, Rescamin, Rauwolfia-Gesamtalkaloide etc. enthalten.

10 Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Die Abkürzung F. bzw. Sdp. bedeutet Schmelzpunkt bzw. Siedepunkt. Unter "Ether" wird "Diethylether" verstanden; "Essigester" ist "Essigsäureethylester".

15

20

25

30

35

Beispiel 15-Phenyl-2-pyridincarbonsäuremethylester

- 13,14 g 3-Dimethylamino-2-phenylacrolein werden in 50 ml wasserfreiem
5 Dichlormethan gelöst und unter Rühren und Eiskühlung 9,6 g Dimethylsulfat innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Nach weiteren 3 Stunden Rühren im Eisbad wird das gut verschlossene Reaktionsgefäß bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach 2 Tagen wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 50 ml wasserfreiem Ether
10 versetzt und gerührt, wobei das Alkylierungsprodukt kristallisiert. Man läßt absitzen, dekantiert die überstehende etherische Phase, wäscht nochmals mit Ether, dekantiert wieder und trocknet die Kristalle im Vakuum. Man erhält 22,5 g (99,5 %) 1-Dimethyliminio-3-methoxy-2-phenyl-propenmethosulfat, die in 100 ml absolutem Methanol gelöst
15 werden. Zu dieser Lösung werden 13,86 g S-Methylcysteinmethylesterhydrochlorid gegeben und dann unter Kühlen und Rühren langsam 25,7 ml N.N.-Diisopropylethylamin zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird langsam erwärmt und dann 5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum
20 abdestilliert und der Rückstand im Wasser aufgenommen. Dabei kristallisiert die Titelverbindung aus. Sie wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Rohausbeute 12,15 g (76,4 %). Zur Reinigung wird in 140 ml Methanol unter Zusatz von Aktivkohle gelöst, nach Filtrieren die heiße Lösung mit 10 ml Wasser versetzt und dann langsam abgekühlt.
25 Die auskristallisierte Titelverbindung wird abgesaugt, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 8,1 g (51 %) vom F.101,5-103°C.

30 Beispiel 25-Phenyl-2-pyridincarboxamid

- 3,6 g 5-Phenyl-2-pyridincarbonsäuremethylester werden in 20 ml 25-prozentiger Ammoniaklösung aufgeschlämmt und 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser neutral ge-
35 waschen und im Vakuum bei 80°C getrocknet. Ausbeute: 3,15 g (94,6 %) vom F.175-176°C.

Beispiel 35-Phenyl-2-pyridincarbonsäure

- 6 g 5-Phenyl-2-pyridincarbonsäuremethylester werden in 60 ml Salzsäure (1:1) 3,5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird die Lösung von dem entstandenen schwarzen Bodensatz abdekantiert und durch Zutropfen von 6n Natronlauge unter Eiskühlung pH 2,5 eingestellt. Dabei kristallisiert die Titelverbindung aus. Sie wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Rohausbeute 3,95 g (71 %). Zur Reinigung wird die Säure in 50 ml Wasser aufgeschlämmt und dann durch Zugabe von 2n Natronlauge bei pH 7,5 gelöst. Nach Zugabe von Aktivkohle wird auf ca. 40°C erwärmt, filtriert und mit 2n Salzsäure pH 2,5 eingestellt. Im Eisbad kristallisiert die Titelverbindung aus. Nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen im Vakuum bei 70°C erhält man 2,55 g (46 %) vom F.156-158°C.

Beispiel 45-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-pyridincarbonsäuremethylester

- 17,65 g 3-Dimethylamino-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acrolein werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und dann unter Rühren und Eiskühlung 5,59 g Dimethylsulfat zugetropft. Es wird noch 3 Stunden im Eisbad gerührt und dann bei Raumtemperatur 2 Tage gut verschlossen stengelassen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der zähe Rückstand zweimal mit wasserfreiem Ether gewaschen und dekantiert und im Vakuum getrocknet. Die so erhaltenen 26,9 g (99,3 %) 1-Dimethyliminio-3-methoxy-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-propen-methosulfat werden in 100 ml wasserfreiem Methanol gelöst, 13,9 g S-Methylcysteinmethylesterhydrochlorid zugegeben und dann unter Kühlen und Rühren 25,7 ml N,N-Diisopropylethylamin innerhalb von 50 Minuten zugetropft. Nach 40 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird langsam erwärmt und dann 5,5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Stehen über Nacht wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Wasser verrührt. Dabei kristallisiert die Titelverbindung aus. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Rohausbeute: 13,8 g (67,9%).

Zur Reinigung wird in 300 ml Methanol unter Zusatz von Aktivkohle in der Hitze gelöst und heiß filtriert. Beim Abkühlen kristallisiert die Titelverbindung aus. Es wird abgesaugt, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 12,7 g (62,5 %) mit F.152-153°C.

5

Beispiel 5

5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-pyridincarbonsäure

6,5 g 5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-pyridincarbonsäuremethylester werden in 160 ml Salzsäure (1:1) unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach 10 Minuten ist eine dunkle Lösung entstanden. Nach 3,5 Stunden Erhitzen wird abgekühlt und unter Kühlung tropfenweise 6n Natronlauge bis pH 2 zugegeben. Dann wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt (6 g; 97,7 %) wird in Wasser aufgeschlämmt und mit 2n Natronlauge bei pH 7,5 gelöst, die Lösung mit Aktivkohle versetzt und erwärmt. Dann wird über Kieselgur filtriert und das Produkt durch Zugabe von 0,05n Salzsäure bis pH 2 ausgefällt. Das gelbe Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 5,5 g (89,5 %) vom F.166-168°C.

20 Umkristallisation aus siedendem Ethanol liefert 3,35 g (54,5 %) mit F.170-171°C.

Beispiel 6

5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-pyridincarboxamid

3,85 g 5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-pyridincarbonsäuremethylester werden in 45 ml 25prozentiger Ammoniaklösung aufgeschlämmt und 90 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 3,5 g (96,8 %) vom F.238-240°C.

30

11.10.82

24

Beispiel 75-(4-Methoxyphenyl)-2-pyridincarbonsäure

- 15 g 3-Dimethylamino-2-(4-methoxyphenyl)acrolein werden in 50 ml
5 absolutem Dichlormethan gelöst und dann unter Eiskühlung und Rühren
9,33 g Dimethylsulfat langsam zugetropft. Es wird noch 3 Stunden im
Eisbad gerührt und dann gut verschlossen über Nacht bei Raumtemperatur
stehengelassen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der
zähe Rückstand zweimal mit Ether gewaschen, dekantiert und dann ge-
10 trocknet. Man erhält 24,3 g (100 %) 3-Dimethyliminio-1-methoxy-2-
(4-methoxyphenyl)propen-methosulfat als gelbes Öl. Dieses wird in
100 ml absolutem Ethanol gelöst, 13,45 g S-Methylcysteimethylester-hydro-
chlorid zugegeben und dann unter Eiskühlung und Rühren innerhalb von
20 Minuten 18,74 g N,N-Diisopropylethylamin langsam zugetropft. Nach
15 einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird 4,5 Stunden unter Rückfluß
zum Sieden erhitzt und über Nacht stehengelassen. Nach dem Einengen
im Vakuum wird mit Wasser versetzt, wobei ein Gemisch aus Ethyl-
und Methylester der Titelverbindung auskristallisiert. Es wird abge-
saugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Das Estergemisch
20 wird in 120 ml Salzsäure (1:1) 3 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt.
Nach dem Abkühlen wird von dem schwarzen, klebrigen Rückstand dekantiert
und unter Eiskühlung durch Zugabe von 6n Natronlauge ein pH von 2 einge-
stellt. Die sich über Nacht abscheidenden Kristalle werden abgesaugt,
mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 13,3 g (80,2 %) der
25 Titelverbindung vom F. 183-186°C.

Beispiel 85-(4-Methoxyphenyl)-2-pyridincarbonsäuremethylester

- 30 20,5 g 3-Dimethylamino-2-(4-methoxyphenyl)acrolein werden in 50 ml
absolutem Dichlormethan gelöst und dann, unter Kühlen und Rühren,
12,7 g Oxalylchlorid zugetropft. Es wird noch 4 Stunden bei Raumtempe-
ratur gerührt, dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und
der Rückstand in absolutem Ether aufgenommen. Nach kurzem Rühren

kristallisiert das Produkt, der Ether wird abdekantiert und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Man erhält 26 g (100 %) 1-Chlor-3-dimethyliminio-2-(4-methoxyphenyl)propen-chlorid. Dieses wird zusammen mit 18,5 g S-Methylcysteinmethylester-hydrochlorid in 50 ml 1,2-Dichlorethan aufgeschlämmt und dann unter Kühlung 27,1 g N,N-Diisopropylethylamin langsam zugetropft. Es wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann langsam erwärmt und 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die wässrige Phase wird nochmals mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethanphasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abgesaugt und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird über eine Säule (1000 g Kieselgel, Laufmittel Dichlormethan/Essigester 9:1) chromatographiert. Nach Eindampfen der chromatographisch einheitlichen Fraktionen erhält man 8,9 g (36,6 %) der Titelverbindung vom F.127-128°C.

Beispiel 9

5-(4-Methoxyphenyl)-2-pyridincarbonsäuremethylester

Aus 10 g 3-Dimethylamino-2-(4-methoxyphenyl)acrolein und 6,3 g Dimethylsulfat erhält man analog Beispiel 7 16,2 g 3-Dimethyliminio-1-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-propen-methosulfat. Dieses wird zusammen mit 9 g S-Methylcysteinmethylester-hydrochlorid in 50 ml absolutem Methanol gelöst und dann portionsweise 14 g Kaliumcarbonat (fein gemahlen und frisch gegläht) zugegeben. Es wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann 13,5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Dabei kristallisiert die Titelverbindung aus. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 4,9 g Rohprodukt.

Nach Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser erhält man 2,8 g (23,7 %) mit F.125-127°C.

Beispiel 105-(4-Hydroxyphenyl)-2-pyridincarbonsäure

- 4,5 g 5-(4-Methoxyphenyl)-2-pyridincarbonsäure werden in 100 ml
- 5 47prozentiger Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach ca. 15 Minuten ist eine klare gelbe Lösung entstanden, nach weiteren 15 Minuten beginnt ein gelber Feststoff auszukristallisieren. Nach 3,5 Stunden wird abgekühlt und dann im Vakuum auf das halbe Volumen eingeeengt. Unter Kühlung wird durch Zugabe von 6n Natronlauge
- 10 pH 2,5 eingestellt, der Feststoff abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Rohausbeute: 4,12 g vom F.257-258°C.
- Zur Reinigung wird in 150 ml Wasser aufgeschlämmt und durch Zugabe von 2n Kaliumhydroxidlösung bei pH 8 gelöst, filtriert und aus dem Filtrat das Produkt durch tropfenweise Zugabe von 0,1n Salzsäure-
- 15 lösung bis pH 3 wieder ausgefällt. Dann wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Ausbeute: 3,87 g (91,9 %) vom F.261-262°C (Zers.).

20 Beispiel 115-(4-Nitrophenyl)-2-pyridincarbonsäuremethylester

- 24,6 g 3-Dimethylamino-2-(4-nitrophenyl)acrolein werden in 150 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und dann unter Kühlung und Rühren langsam 13,12 g (9,3 ml) Fluorsulfonsäuremethylester zuge tropft. Das
- 25 Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur stengelassen, dann das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der kristalline Rückstand wird zerdrückt, 2 mal mit absolutem Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält 37 g (99 %) 3-Dimethyliminio-1-methoxy-2-(4-nitrophenyl)-propen-fluorosulfat, die zusammen mit 20,5 g S-Methylcysteimethyl-
- 30 ester-hydrochlorid in 170 ml wasserfreiem Methanol gelöst werden. Die Lösung wird im Eisbad gekühlt und dann 28,4 g (37,4 ml) N,N-Diisopropylethylamin unter Rühren innerhalb von 1,6 Stunden zuge tropft. Nach weiteren 1,5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird langsam auf Siedetemperatur erhitzt. Es wird insgesamt 4,5 Stunden unter Rückfluß zum
- 35 Sieden erhitzt, wobei sich nach 1,5 Stunden ein gelber Feststoff abzuscheiden beginnt. Es wird über Nacht stengelassen, abgesaugt,

26/27

mit kaltem Methanol, anschließend mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 80°C getrocknet. Ausbeute: 14,6 g (52,2 %) der Titelverbindung vom F.219-221°C.

5

Beispiel 125-(4-Nitrophenyl)-2-pyridincarbonsäure

6 g 5-(4-Nitrophenyl)-2-pyridincarbonsäuremethylester werden in 50 ml Salzsäurelösung (1:1) unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach 10 2 Stunden wird abgekühlt und über Nacht stehengelassen. Dann wird unter Eiskühlung durch tropfenweise Zugabe von 6n Natriumhydroxid-lösung pH 2,5 eingestellt, abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 5,57 g (99 %) der Titelverbindung vom F.261-263°C.

15

Beispiel 135-(4-Aminophenyl)-2-pyridincarbonsäuremethylester

14,6 g 5-(4-Nitrophenyl)-2-pyridincarbonsäuremethylester werden in 20 250 ml Essigsäure gelöst und in einer Umlaufapparatur an 20 g Palladiumkohlenstoff (5 %) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach 50 Minuten ist die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach weiteren 1,5 Stunden Rühren wird der Katalysator abgesaugt. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in ca. 100 ml 25 2n Salzsäurelösung gelöst. Die saure Lösung wird einmal mit Dichlormethan extrahiert und dann durch Zugabe von 2n Natriumhydroxidlösung bis pH 8 die Titelverbindung ausgefällt. Es wird abgesaugt, zuerst mit verdünnter Natriumhydroxidlösung und dann mit Wasser neutral gewaschen und im Vakuum getrocknet. Rohausbeute: 10,1 g (78,3 %) vom 30 F.189-191°C.

Zur Reinigung wird aus 160 ml Methanol und 50 ml Ethanol umkristallisiert. Man erhält 9,3 g (72,7 %) vom F.192,5-194°C.

10-27-10-00
28.

Beispiel 145-(3,4-Dichlorphenyl)-2-pyridincarbonsäuremethylester

Analog Beispiel 9 erhält man die Titelverbindung aus 31,7 g 3-Di-
5 methylamino-2-(3,4-dichlorphenyl)acrolein, 14,9 g Fluorsulfonsäure-
methylester, 24,1 g S-Methylcysteinmethylester-hydrochlorid und 34,25 g
N,N-Diisopropylethylamin. Ausbeute: 18,3 g (50 %) vom F.167-167,5°C
(aus Methanol).

10

Beispiel 155-(3,4-Dichlorphenyl)-2-pyridincarbonsäure

3,5 g Kaliumhydroxid werden in 150 ml Methanol gelöst und dann 7 g
5-(3,4-Dichlorphenyl)-2-pyridincarbonsäuremethylester zugegeben. Die
15 Mischung wird 14 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird
abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Das Kaliumsalz wird in 6n Salz-
säurelösung aufgeschlämmt und die Suspension 4 Tage lang gerührt.
Es wird wieder abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet.
Nach Umkristallisieren aus ca. 250 ml Dioxan erhält man 5,1 g (76,7%)
20 der Titelverbindung vom F.250°C (Zers.).

Beispiel 165-(3,4-Dichlorphenyl)-2-pyridincarboxamid

25 Ein Gemisch aus 7 g 5-(3,4-Dichlorphenyl)-2-pyridincarbonsäuremethy-
ester, 140 ml 25prozentiger Ammoniaklösung und 25 ml Methanol wird
12 Stunden lang in einem Glasautoklaven bei 80°C gerührt. Dann wird
abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 6,1 g
(92 %) der Titelverbindung vom F.243-244°C (Zers.).

30

Beispiel 175-(3-Trifluormethylphenyl)-2-pyridincarbonsäuremethylester

Analog Beispiel 11 erhält man die Titelverbindung aus 31,62 g 3-Di-
35 methylamino-2-(3-trifluormethylphenyl)acrolein, 14,9 g Fluorsulfonsäure-
methylester, 24,1 g S-Methylcysteinmethylester-hydrochlorid und 34,25 g

11-28-80
29.

N,N-Diisopropylethylamin. Ausbeute 29,5 g (80,6 %) vom F.120-121°C.

Beispiel 18

5 5-(3-Trifluormethylphenyl)-2-pyridincarboxamid

Eine Mischung aus 18 g 5-(3-Trifluormethylphenyl)-2-pyridincarbonsäuremethylester, 120 ml 25prozentiger Ammoniaklösung und 25 ml Methanol wird 8 Stunden lang in einem Glasautoklaven bei 80°C gerührt. Nach Erkalten wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisieren aus ca. 30 ml Ethanol erhält man 11,7 g (68,7 %) der Titelverbindung vom F.173-174°C.

Beispiel 19

15 5-(3-Trifluormethylphenyl)-2-pyridincarbonsäure

4,8 g 5-(3-Trifluormethylphenyl)-2-pyridincarboxamid werden in 7,6 g konzentrierte Schwefelsäure bei 85°C gelöst, tropfenweise mit einer konzentrierten Lösung von 4 g Natriumnitrit in Wasser und danach nochmals mit 10 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Es wird 2,5 Stunden bei 85°C gerührt, dann abgekühlt und auf 200 g Eis gegossen. Die wässrige Suspension wird 2 Stunden lang gerührt, abgesaugt, mit Wasser gut ausgewaschen und getrocknet. Man erhält 4,2 g (87 %) der Titelverbindung vom F.150-151°C.

25

Beispiel 20

5-(4-Chlorphenyl)-2-pyridincarbonsäure

Analog Beispiel 7 erhält man die Titelverbindung aus 12 g 3-Dimethylamino-2-(4-chlorphenyl)acrolein, 7,5 g Dimethylsulfat, 11 g S-Methylcysteimethylester-hydrochlorid und 16 g N,N-Diisopropylethylamin. Ausbeute: 7g (52,5 %) vom F.224-225°C (aus Dimethylformamid/Ethanol).

Beispiel 215-(4-Chlorphenyl)-2-pyridincarbonsäure

- 14,5 g 1-Dimethylamino-3-dimethyliminio-2-(4-chlorphenyl)propen-
5 perchlorat und 8 g S-Methylcysteinmethylester-hydrochlorid werden in
30 ml wasserfreiem Methanol gelöst bzw. aufgeschlämmt und mit 11,6 g
N,N-Diisopropylethylamin unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise
versetzt. Nach weiteren 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird
erhitzt und 20 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Dann wird im
10 Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, abgesaugt und
mit Wasser gewaschen. Das isolierte Rohprodukt wird in 150 ml Salz-
säurelösung (1:1) 6,5 Stunden erhitzt, etwas Aktivkohle zugegeben und
heiß filtriert. Nach Erkalten wird im Filtrat durch Zugabe von
6n Natriumhydroxidlösung pH 2-3 eingestellt und über Nacht stehenge-
15 lassen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser ge-
waschen und getrocknet. Man erhält 2,9 g (29,4 %) der Titelverbin-
dung vom F.222-224°C.

20 Beispiel 225-n-Butyl-2-pyridincarbonsäuremethylester

- 4,9 g wasserfreies Natriumacetat werden in 25 ml Essigsäureanhydrid
gelöst und zum Sieden (ca. 120°C) erhitzt. Hierzu tropft man eine Lösung
von 6,0 g 2-Amino-3-ethoxipropionsäureethylester-hydrochlorid und 4,7 g
25 2-n-Butyl-3-dimethylaminopropen-1-al in 25 ml Essigsäureanhydrid. Nach
einer Stunde Kochen wird die Lösung in einen Liter wäßrige Natriumbi-
carbonat-Lösung eingerührt und nach erfolgter Neutralisation mit Dichlor-
methan 3mal extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, über
Kaliumcarbonat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand im
30 Vakuum destilliert. Die Fraktion, die bei 92-112°C/0,02 mm Hg übergeht,
wird an einer Kieselgelsäule mit Essigsäureethylester chromatographiert.
Man erhält 3,3 g (77,8 %) der Titelverbindung als Öl.

31

Beispiel 235-Phenyl-2-pyridincarbonsäuremethylester

1,9 g 2-Phenyl-3-dimethylaminopropen-1-al, 1,7 g 2-Amino-3-methoxy-
5 propionsäuremethylester-hydrochlorid und 0,9 g Natriumacetat werden in
10 ml Eisessig 24 Stunden auf 120°C erhitzt. Die Lösung wird mit 200 ml
gesättigter Sodalösung neutralisiert und 3mal mit Dichlormethan extra-
hiert. Die vereinigten Extrakte werden über Kaliumcarbonat getrocknet,
im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit
10 Dichlormethan chromatographiert. Man erhält 0,6 g (28,6 %) der Titelverbin-
dung vom F.101,5-103°C.

Beispiel 245-(3-Methyl-butyl)-2-pyridincarbonsäure

Zu einer Lösung von 2,6 g Serimethylester-hydrochlorid und 5 g 1-
Dimethyliminio-3-methoxy-2-(3-methyl-butyl)-propermethosulfat in 25 ml
Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 4,4 g N,N-Diisopropylethyl-
amin zugetropft. Das Gemisch wird eine Stunde unter Rückfluß zum Sieden
20 erhitzt und anschließend im Vakuum das Lösungsmittel abgezogen. Der
Rückstand wird in 30 ml Eisessig und 20 ml Essigsäureanhydrid aufge-
nommen und für 4 Stunden auf 140°C erhitzt. Der nach erneutem Einengen
verbleibende Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan aufgenommen und
mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Das nach dem Einengen der Dichlor-
25 methanphase zurückbleibende Rohprodukt (3,7 g) wird an Kieselgel mit
Dichlormethan als Laufmittel chromatographiert. Man erhält 1,5 g (42,8 %)
der Titelverbindung.

11-30-82
32.Beispiel 255-n-Butyl-2-pyridincarbonsäuremethylester

- 5 a) 7,25 g Cystindimethylesterdihydrochlorid und 11,9 g 2-Butyl-3-dimethyliminio-1-methoxy-propenmethosulfat werden in 75 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst bzw. aufgeschlämmt. Zu der Mischung werden 17,1 g Triethylamin langsam zugetropft. Das Gemisch wird 5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand zwischen 70 ml Ether und 50 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wird dreimal mit je 50 ml Wasser
- 10 gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über eine Säule (300 g Kieselgel, Laufmittel Dichlormethan/Essigester 9:1) chromatographiert. Man erhält 2,26 g (27,7%) der Titelverbindung als hellgelbes Öl.
- 15 b) 8,35 g 2-Butyl-3-dimethyliminio-1-methoxy-propen-methosulfat werden in 30 ml wasserfreiem Pyridin gelöst und unter Rühren mit 5,25 g 2-Amino-3-chlor-propionsäuremethylester-hydrochlorid portionsweise versetzt. Die Mischung wird weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 3 Stunden auf 80°C erhitzt. Dann wird im Vakuum eingengt und der Rückstand zwischen Ether und
- 20 0,1 n Salzsäure verteilt. Die organische Phase wird dreimal mit 0,1n Salzsäure und zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird analog 1a) weiter aufgearbeitet. Ausbeute 2,14 g (37 %).
- 25 c) Zu 28,8 g 2-Butyl-3-dimethyliminio-1-methoxypropen-methosulfat und 19 g S-Methylcysteinmethylester-hydrochlorid, gelöst in 130 ml wasserfreiem Methanol, werden unter Eiskühlung, kräftigem Rühren und langsamem Durchleiten von trockenem Stickstoff 27,14 g N,N-Diisopropylethylamin innerhalb von 40 Minuten zugetropft. Unter
- 30 weiterem Rühren wird die Mischung anschließend 15 Minuten bei Raumtemperatur belassen und dann langsam unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach 6 Stunden Erhitzen wird die Mischung im Vakuum eingengt, der Rückstand zwischen Ether und Wasser verteilt und die etherische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phase werden nach
- 35 dem Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum eingedampft. Man erhält 16,3 g (66 %) rohen 5-n-Butyl-2-pyridincarbonsäuremethylester als oranges Öl.

Beispiel 26

33.

5-n-Butyl-2-pyridincarbonensäureethylester

- a) 2,81 g 2-Butyl-3-dimethyliminio -1-methoxy-propen-methosulfat werden in 15 ml absolutem Methanol gelöst und mit 6,28 ml einer 1,59 molaren Natriummethylatlösung versetzt. Nach weiteren 5 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 1,88 g 2-Amino-3-chlorpropionsäureethylester-hydrochlorid portionsweise zugegeben. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird über Nacht stehengelassen. Unter Eiskühlung und Rühren werden 1,8 ml N,N-Diisopropylethylamin zugetropft. Nach weiteren 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Mischung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit 15 ml Ether und 20 ml 0,1n Salzsäure aufgenommen und kräftig gerührt. Die Mischung wird in einen Scheidetrichter überführt und die wäßrige Phase abgetrennt. Die etherische Phase wird einmal mit 10 ml 0,1n Salzsäure und zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 0,9 g (43,4 %) der Titelverbindung als hellgelbes, dünnschichtchromatographisch reines Öl.
- b) 11,25 g 2-Butyl-3-dimethyliminio -1-methoxy-propermethosulfat und 7,54 g 2-Amino-3-chlorpropionsäureethylester-hydrochlorid werden in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst bzw. aufgeschlämmt. Unter Eiskühlung und Rühren werden 6,8 ml N,N-Diisopropylethylamin zugetropft. Nach 30 Minuten Rühren bei 0°C werden weitere 13,6 ml N,N-Diisopropylethylamin zugetropft. Nach 4 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird die Mischung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird zwischen 50 ml Ether und 50 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wird dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen im Vakuum wird der Rückstand (6,35 g) über eine kurze Säule an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Essigester 9:1). Die chromatographisch reinen Fraktionen werden vereinigt und eingeeengt. Man erhält 4,1 g (34,2 %) der Titelverbindung als hellgelbes Öl.

11-19-82

34

Beispiel 275-n-Butyl-2-pyridincarbonsäure

Zu 4,2 g S-Methylcysteinmethylester-hydrochlorid und 6,35 g 2-n-Butyl-3-dimethyliminio-1-methoxy-propermethosulfat, gelöst in 35 ml wasser-
5 freiem Ethanol, werden unter Rühren 2,93 g N,N-Diisopropyl-ethylamin
zugetropft. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden weitere
2,93 g N,N-Diisopropylethylamin zugetropft. Die Mischung wird 4
Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, abgekühlt und im Vakuum
eingengt. Der Rückstand wird zwischen 60 ml Ether und 60 ml Wasser
10 verteilt. Die etherische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen, über
Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird
in 55 ml Salzsäure (1:1) aufgenommen und 3,5 Stunden unter Rückfluß
zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die wäßrige Phase von dem
entstandenen schwarzen Öl abgetrennt und mit 6n Natronlauge ein pH von
15 4 eingestellt. Die schwach saure Lösung wird mit je 30 ml Dichlormethan
extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und
eingengt. Nach Sublimation im Hochvakuum erhält man 1,2 g (30,0 %) der
Titelverbindung vom F. 101-102°C.

20 Beispiel 282-n-Butyl-3-dimethyliminio-1-methoxypropen-methosulfat

17,2 g 2-n-Butyl-3-dimethylaminoacrolein werden in 30 ml absolutem Ether
gelöst und unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit 14,12 g Dimethyl-
sulfat versetzt. Die Mischung wird über Nacht stehen gelassen, wobei sich
25 2 Phasen bilden. Die überstehende Etherphase wird abdekantiert; das zu-
rückbleibende hellgelbe Öl wird zweimal mit jeweils 50 ml absolutem Ether
ausgewaschen, wobei die Etherphasen jeweils verworfen werden. Nach Trocknen
im Vakuum erhält man 28,8 g der Titelverbindung als hellgelbes Öl.

30 Beispiel 295-n-Butyl-2-pyridincarboxamid

16,3 g 5-n-Butyl-2-pyridincarbonsäuremethylester werden in 100 ml
25prozentiger Ammoniaklösung suspendiert und gerührt. Nach 15 Minuten
beginnen sich Kristalle abzuscheiden. Die Mischung wird 3 Tage lang bei
35 Raumtemperatur gerührt. Die erhaltenen Kristalle werden abgesaugt, mit
Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Man erhält 12,45 g (68,5 %) der
Titelverbindung vom F. 126,5-128,5°C.

Beispiel 305-Cyclohexylmethyl-2-pyridincarboxamid

9,25 g S-Methylcysteinmethylester und 16 g 2-Cyclohexylmethyl-3-dimethyl-
immonio-1-methoxy-propersulfat werden in 60 ml absolutem Ethanol
5 gelöst. Bei Raumtemperatur werden unter Rühren 10,1 g Triethylamin inner-
halb von 1,5 Stunden zugetropft. Die Mischung wird 4,5 Stunden unter
Rückfluß zum Sieden erhitzt und dann über Nacht stehengelassen. Nach
dem Einengen im Vakuum wird der Rückstand zwischen 100 ml Ether und
100 ml Wasser verteilt. Die Etherphase wird mit 80 ml Wasser gewaschen,
10 über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand (8,2 g) wird
in 210 ml 25prozentiger Ammoniaklösung und 20 ml Methanol aufgenommen
und 6 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltenen Kristalle werden
abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Nach Sublima-
tion im Hochvakuum bei 120°C erhält man 5,5 g (50,7 %) der Titelver-
15 bindung vom F. 180-182°C.

Beispiel 315-Phenyl-2-pyridincarbonsäuredimethylamid

Zu einer Lösung von 1,6 g 3-Dimethyliminio-1-methoxy-2-phenyl-propenmetho-
20 sulfat und 0,9 g S-Methylcystein-dimethylamid in 30 ml wasserfreiem Metha-
nol werden unter Rühren bei Raumtemperatur 1,4 g N,N-Diisopropylethylamin
langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe des Amins wird noch 30 Minuten
bei Raumtemperatur gerührt, dann langsam erwärmt und 8 Stunden unter
Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das nach dem Einengen im Vakuum zurückblei-
25 bende Öl wird an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (98 : 2) chroma-
tographiert. Man erhält 0,5 g (42 %) der Titelverbindung vom F. 149°C
(aus Essigester/Cyclohexan).

Beispiel 325-Cyclohexylmethyl-2-pyridincarbonsäure

24,1 g 2-Cyclohexylmethyl-3-dimethyliminio-1-methoxypropen-methosulfat
werden in 160 ml wasserfreiem Methanol gelöst und mit 47,3 ml einer
1,59 molaren Natriummethylatlösung in Methanol versetzt. Nach 1,2 Stunden
Rühren bei Raumtemperatur werden unter Kühlung 13,1 g 2-Amino-3-chlor-
35 propionsäuremethylester innerhalb von 15 Minuten portionsweise zugegeben.
Nach weiteren 15 Minuten Rühren werden 13,1 ml N,N-Diisopropylethylamin
zugetropft. Das Gemisch wird unter Rühren 20 Stunden bei Raumtemperatur
belassen und dann 2,5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem

11-35-36

Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 100 ml Ether/130 ml 0,1 n Salzsäurelösung aufgenommen. Nach Abtrennung der etherischen Phase wird diese nochmals mit 100 ml 0,1 n Salzsäurelösung gewaschen und nach Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum eingengt. Der so erhaltene Methylester der Titelverbindung (11 g) wird in 140 ml Salzsäure (1 : 1) 3 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und dann abgekühlt. Die wäßrige Lösung wird von dem entstandenen schwarzen Öl abgetrennt, und im Vakuum auf ca. 70 ml eingengt. Unter Kühlung wird durch Zugabe von 6 n NaOH pH 3 eingestellt. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Nach Umkristallisation aus Ethanol/Wasser unter Zusatz von Aktivkohle erhält man 3,65 g (22,2%) der Titelverbindung vom F. 168-169,5°C.

Beispiel 33

15 5-Cyclopentylmethyl-2-pyridincarboxamid

23 g 2-Cyclopentylmethyl-3-dimethylaminoacrolein werden in 100 ml wasserfreiem Ether gelöst und unter Kühlen und Rühren mit 14,8 g Fluorsulfonsäuremethylester tropfenweise versetzt. Es bildet sich sofort ein hellgelbes Öl, das nach dem Stehen über Nacht im Kühlschrank vom Ether abgetrennt, zweimal mit absolutem Ether gewaschen und dann im Vakuum getrocknet wird. Man erhält 36,5 g (96,5 %) 2-Cyclopentylmethyl-3-dimethyliminio-1-methoxy-propen-fluorosulfat. Dieses wird zusammen mit 22,9 g S-Methylcysteinmethylester-hydrochlorid in 160 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Unter Eiskühlung und Rühren werden 32,3 g N,N-Diisopropylethylamin innerhalb von 2,5 Stunden zugetropft. Es wird langsam zum Sieden erhitzt und dann 3,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft wurde, wird der Rückstand zwischen Wasser und Ether verteilt und die wäßrige Phase zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden nach Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in einen Glasautoklaven übergeführt und zusammen mit 130 ml 25 %iger Ammoniaklösung und 10 ml Methanol 8,5 Stunden bei 80°C gerührt. Nach Erkalten über Nacht werden die entstandenen Kristalle abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen und dann aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 14,4 g (57,3 %) der Titelverbindung vom F. 173-174°C.

37

Beispiel 345-Cyclopentylmethyl-2-pyridincarbonsäure

- 5,1 g 5-Cyclopentylmethyl-2-pyridincarboxamid werden in 13,75 g 75 %iger Schwefelsäure bei 85°C gelöst. Bei dieser Temperatur werden unter Rühren innerhalb von 30 Minuten 5,31 g Natriumnitrit portionsweise eingetragen. Es wird 40 Minuten bei 85°C weitergerührt und nach dem Erkalten auf 40 g Eis gegossen. Durch Zugabe von 6 n Natriumhydroxidlösung wird pH 2 eingestellt, vom entstandenen Niederschlag abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die rohe Säure wird in einer Soxhlet-Apparatur mit n-Hexan extrahiert. Die dabei erhaltenen Kristalle werden abgesaugt und getrocknet. Man erhält 3,6 g (70,2 %) vom F. 150-151,5°C.

Beispiel 355-Cycloheptylmethyl-2-pyridincarboxamid

- 15 Analog Beispiel 33 erhält man die Titelverbindung aus 25,12 g 2-Cycloheptylmethyl-3-dimethylaminoacrolein, 13,9 g Fluorsulfonsäuremethylester, 20,9 g S-Methylcysteinmethylester-hydrochlorid und 29,7 g N,N-Diisopropylethylamin. Ausbeute: 12,5 g (48 %) vom F. 179-181°C.

20 Beispiel 365-Cycloheptylmethyl-2-pyridincarbonsäure

Analog Beispiel 34 erhält man die Titelverbindung aus 6 g 5-Cycloheptylmethyl-2-pyridincarboxamid, 10,5 g konzentrierter Schwefelsäure und 5,3 g Natriumnitrit in 7 ml Wasser. Ausbeute: 3,9 g (65 %) vom F. 163,5-164,5°C.

25

Beispiel 375-Cyclooctylmethyl-2-pyridincarboxamid

- Analog Beispiel 33 erhält man die Titelverbindung aus 29 g 2-Cyclooctylmethyl-3-dimethylaminoacrolein, 16,2 g Fluorsulfonsäuremethylester, 23,7 g S-Methylcysteinmethylester-hydrochlorid und 33,6 g N,N-Diisopropylethylamin. Ausbeute: 15,8 g (50,6 %) vom F. 182-184°C.

Beispiel 385-Cyclooctylmethyl-2-pyridincarbonsäure

- 35 Analog Beispiel 34 erhält man die Titelverbindung aus 4,6 g 5-Cyclooctylmethyl-2-pyridincarboxamid, 7,6 g konzentrierter Schwefelsäure und 4 g Natriumnitrit in 5,2 ml Wasser. Ausbeute: 3,7 g (80,5 %) vom F. 152-153°C.

38.

Beispiel 39

5-(4-Chlorbenzyl)-2-pyridincarboxamid

- Analog Beispiel 33 erhält man die Titelverbindung aus 20 g 2-(4-Chlorbenzyl)-3-dimethylaminoacrolein, 10,6 g Fluorsulfonsäuremethylester, 5 16,6 g S-Methylcysteinmethylester-hydrochlorid und 23,26 g N,N-Diisopropylethylamin. Ausbeute: 11,5 g (52,2 %) vom F. 217-219°C.

Beispiel 40

5-(4-Chlorbenzyl)-2-pyridincarbonsäure

- 10 Analog Beispiel 34 erhält man die Titelverbindung aus 5 g 5-(4-Chlorbenzyl)-2-pyridincarboxamid, 11,1 g 75 %iger Schwefelsäure und 4,3 g Natriumnitrit. Ausbeute: 4 g (80,8 %) vom F. 149-151°C.

Beispiel 41

15 5-(2-Phenylethyl)-2-pyridincarbonsäure

- Analog Beispiel 7 erhält man die Titelverbindung aus 16,1 g 3-Dimethylamino-2-(2-phenylethyl)-acrolein und 10 g Dimethylsulfat in 100 ml Dichlormethan. Die Cyclisierung mit 14,1 g S-Methylcysteinmethylester und 20 g N,N-Diisopropylethylamin wird jedoch in 80 ml wasserfreiem Methanol 20 durchgeführt. Ausbeute: 4,95 g (29,1 %) vom F. 155-156°C.

Beispiel 42

5-(2-Phenylethyl)-2-pyridincarboxamid

- Analog Beispiel 33 erhält man die Titelverbindung aus 20,3 g 3-Dimethylamino-2-(2-phenylethyl)-acrolein, 11,4 g Fluorsulfonsäuremethylester, 25 18,6 g S-Methylcysteinmethylester-hydrochlorid und 28 g N,N-Diisopropylethylamin. Ausbeute 10,7 g (47,3 %) vom F. 192-193°C.

Beispiel 43

30 5-(3-Phenylpropyl)-2-pyridincarbonsäure

- Analog Beispiel 7 erhält man die Titelverbindung aus 12,4 g 3-Dimethylamino-2-(3-phenylpropyl)-acrolein, 7,44 g Dimethylsulfat, 9,2 g S-Methylcysteinmethylester-hydrochlorid und 12,9 g N,N-Diisopropylethylamin. Ausbeute: 6 g (50,3 %) vom F. 115-116°C.

35

Beispiel 44

5-(3-Methylbutyl)-2-pyridincarbonsäure

- Analog Beispiel 27 erhält man die Titelverbindung aus 23,3 g 3-Dimethyl-

11-30-00
39.

iminio-1-methoxy-2-(3-methylbutyl)-propenmethosulfat (aus 15 g 3-Dimethyl-amino-2-(3-methylbutyl)-acrolein und 11,35 g Dimethylsulfat in 35 ml was-serfreiem Ether), 14,64 g S-Methyl-cysteinmethylester-hydrochlorid und 20,68 g N,N-Diisopropylethylamin. Ausbeute nach Sublimation bei 80°C/
5 1,3 Pa: 8,2 g (53,8 %) vom F. 121-123°C.

Beispiel 455-(3,3-Dimethylbutyl)-2-pyridincarboxamid

Analog Beispiel 33 erhält man die Titelverbindung aus 27,7 g 3-Dimethyl-
10 amino-2-(3,3-dimethylbutyl)-acrolein, 17,7 g Fluorsulfonsäuremethylester, 27,8 g S-Methylcysteinmethylester-hydrochlorid und 39,4 g N,N-Diisopro-pylethylamin, Ausbeute: 12,6 g (40,9 %) vom F. 182,5-184°C.

Beispiel 4615 5-(3,3-Dimethylbutyl)-2-pyridincarbonsäure

Analog Beispiel 34 erhält man die Titelverbindung aus 5,16 g 5-(3,3-Di-methylbutyl)-2-pyridincarboxamid, 10,5 g konzentrierter Schwefelsäure und 5,31 g Natriumnitrit in 7 ml Wasser. Ausbeute: 3,65 g (70,5 %) vom F. 136-136,5°C.

20

30

35

11-38-00
40.
Pharmakologie

- Die erfindungsgemäßen Pyridincarbonsäuren besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere senken sie anhaltend den
- 5 Blutdruck, wie aus Untersuchungen an wachen, genetisch hypertonen Ratten hervorgeht, wobei sie sich bekannten Verbindungen, wie z.B. Fusarsäure (5-Butyl-2-pyridincarbonsäure) oder Bupicomid (5-Butyl-2-pyridincarbonsäureamid) überlegen erweisen.
- 10 Zur Bestimmung der antihypertensiven Wirkung werden die Verbindungen in den angegebenen Dosen an je 8 Ratten (Stamm Kyoto) mit genetisch bedingtem Hochdruck mittels Schlundsonde verabfolgt. Die Messung des Blutdrucks erfolgte jeweils 2, 6 und 24 Stunden nach Substanzgabe.
- 15 Die Messung des systolischen Blutdrucks erfolgt mit Hilfe einer um die Schwanzwurzel gelegten, aufblasbaren Manschette, an der distal ringförmig 3 piezoelektrische Kristalle (im Abstand von 120°) zur Registrierung der Pulswellen angebracht sind. Die Bestimmung des Blutdrucks geschieht durch Aufblasen der Manschette und graphische Auf-
- 20 zeichnung der Pulsamplitude (analog H.Friebel und E.Vreden, Arch.exper. Path.u.Pharmakol. 232, 419 [1958]). Die Aufbewahrung der Tiere und die Durchführung der Versuche erfolgt bei $22 - 24^\circ\text{C}$ und 50 - 60 % Luftfeuchtigkeit. Zur Gewöhnung an den Messvorgang wird an den Tieren drei
- 25 Tage lang jeweils 2 bis 3 mal täglich eine Messung vorgenommen. Hierfür, wie in den nachfolgenden Versuchen, werden die Ratten in tunnelförmige Drahtkäfige eingebracht; eine Schmalseite der Käfige ist verschiebbar, die andere weist eine Öffnung zur Durchführung des Schwanzes auf. Um eine bessere Durchblutung der Schwanzarterie während der Messung zu
- 30 gewährleisten, werden die Schwänze 5 - 10 Minuten mit einer Rotlichtlampe (150 Watt) bestrahlt (Abstand: Tier - Lampe = 50 cm). Die Lufttemperatur unmittelbar am Schwanz beträgt $30 - 33^\circ\text{C}$. Der Körper der Tiere wird abgedeckt und so vor direkter Bestrahlung geschützt.

41.

Die Toxizitätsuntersuchungen werden an weiblichen NMRI-Mäusen (Körpergewicht 22-26 g) durchgeführt. Die Tiere (5 Tiere pro Dosis) erhalten Futter und Wasser ad libitum. Verschiedene Dosen der Substanzen werden oral verabreicht. Die Beobachtungsdauer beträgt 14 Tage. Die LD₅₀, d.h. die Dosis bei der 50 % der Tiere sterben, wird aus der Dosiswirkungskurve graphisch ermittelt. In den anschließenden Tabellen werden die untersuchten Verbindungen durch laufende Nummern gekennzeichnet, die wie folgt zugeordnet sind:

10	lfd. Nr.	Name der Verbindung
	1	Fusarsäure
	2	Bupicomid
	3	5-(4-Aminophenyl)-2-pyridincarbonsäuremethylester
15	4	5-(3,4-Dichlorphenyl)-2-pyridincarbonsäuremethylester

Tabelle I gibt für die Vertreter der erfindungsgemäßen Verbindungen die prozentuale Senkung des Blutdrucks nach oraler Verabreichung bei der Ratte und die letale Wirkung nach oraler Gabe bei der Maus wieder.

20

Tabelle I

%-Änderung des Blutdrucks (BP) an genetisch hypertonen Ratten nach täglich einmaliger p.o.-Applikation (N = Zahl der Ratten/Dosis) an vier aufeinanderfolgenden Tagen und Toxizität (p.o.; LD₅₀) an Mäusen.

25 (N = 5/Dosis).

lfd. Nr.	Dosis (mg/kg) (μMol/kg)		N	BP (%-Änderung)												LD ₅₀ (mg/kg)
				1.Tag			2.Tag			3.Tag			4.Tag			
				2h	6h	24h	2h	6h	24h	2h	6h	24h	2h	6h		
1	20	111,6	7	-8	-5	-4	-6	-6	-2	-4	+2	-3	-9	-6	260	
2	20	112,2	8	-5	-10	+3	-4	-6	+3	-5	-4	+2	-5	-7	-	
3	20	87,6	8	-10	-5	-1	-4	-10	-3	-10	-10	-5	-20	-10	> 2000	
4 ¹	20	70,9	8	-9	-11	-7	-13	-12	-5	-11	-14	-7	-8	-12	-	
4 ²	10	35,5	5	-7	-7	-2	-9	-10	-4	-6	-12	-5	-9	-8	-	
4 ³	5	17,7	5	-6	-13	-6	-1	-7	-4	-6	-5	-2	-9	-9	-	

35

42.

Die Tabelle II verdeutlicht die überlegene Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen über die bekannten Vergleichsverbindungen anhand der berechneten therapeutischen Wirksamkeit (Th.W.) und des therapeutischen Index (Th.I.).

5

Tabelle II:

Therapeutische Wirksamkeit (Th.W.) errechnet aus der Relation zwischen maximaler prozentualer Änderung des Blutdrucks (BP; 2 oder 6 Stundenwert) und der applizierten Dosis ($\mu\text{Mol/kg}$) (siehe Tabelle I) und

10 therapeutischer Index (Th.I.) mit der Normierung Th.W. Fusarsäure = 1.

I.f.d. Nr.	Th.W. $\left[\frac{\% \text{-Änderung BP}}{\mu \text{Mol/kg}} \times 10^2 \right]$				Th.I. (Fusarsäure = 1)				
	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	
15	1	- 7.168	- 5.376	- 3.584	- 8.064	1	1	1	1
	2	- 8.912	- 5.347	- 4.456	- 6.239	1.24	0.99	1.24	0.77
	3	-11.415	-11.415	-11.415	-22.831	1.59	2.12	3.18	2.83
	4 ¹	-15.515	-18.336	-19.746	-16.925	2.16	3.41	5.51	2.10
	4 ²	-19.718	-28.169	-33.803	-25.352	2.75	5.24	9.43	3.14
20	4 ³	-73.446	-39.548	-33.898	-50.847	10.25	7.36	9.46	6.31

25

30

35